In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Les catécholamines :

Introduction :

La médullosurrénale appartient au système sympathique, elle est assimilée à un pseudo-ganglion sympathique dont les neurones post-ganglionnaires se sont différenciés en cellules neuro-endocrines chromaffines.

Ces dernières sont caractérisées par la présence de vésicules à corps dense qui stockent des hormones appelées catécholamines. Elles sont libérées en réponse à des stimulations nerveuses.

Les Catécholamines (CA) :

Adrénaline (épinéphrine) : elle représente 80% des secrétions. C'est l'hormone de la médullosurrénale (hormone de stress). *Également neurotransmetteur en petites quantités dans le cerveau*.

Noradrénaline (norépinéphrine) : 16% des secrétions, c'est un neurotransmetteur impliqué dans le sommeil, l'éveil, l'attention et les comportements alimentaires. *Également une hormone de stress qui accompagne l'adrénaline*.

Dopamine : 4% des sécrétions, c'est le précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline et également un neurotransmetteur impliqué dans les processus de motivation, de récompense, d'addiction, de renforcement comportemental et de coordination des mouvements du corps.

R! *Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, on trouve uniquement de la noradrénaline (N-ohne-radical = Azote sans radical). Aya khlass*

La médullosurrénale sécrète également un grand nombre de neuropeptides : les peptides dérivés de la chromogranine A.

Adrénaline, indications : arrêt cardiaque, choc anaphylactique, crise d'asthme sévère

Distribution tissulaire :

La médullosurrénale est l'organe le plus riche en catécholamines : adrénaline > noradrénaline ;

Les fibres post-synaptiques sympathiques : noradrénaline uniquement ;

Cerveau, système extra-pyramidal : noradrénaline, dopamine >> adrénaline.

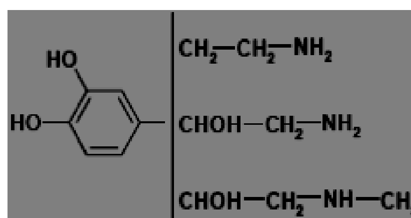
Structure :

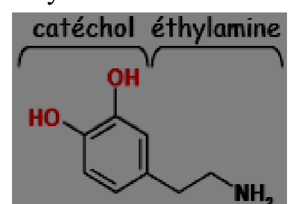
Les catécholamines sont des dérivés 3,4-dihydroxy phényléthylamine = noyau catéchol + chaîne éthylamine.

Dopamine

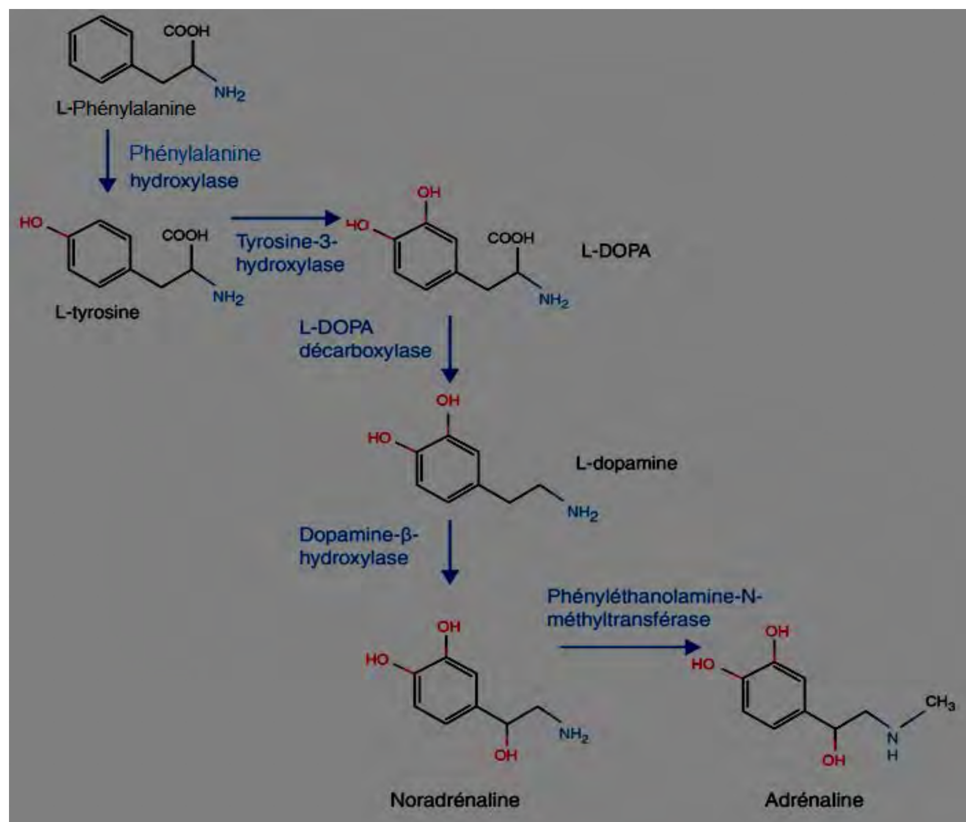
Noradrénaline

Adrénaline





Biosynthèse des catécholamines : elle s'effectue à partir de la Tyrosine d'origine exogène ou formée à partir de Phénylalanine



Le déficit en phénylalanine hydroxylase est responsable de la phénylcétonurie ou PCU.

La production de L-DOPA à partir de la L-tyrosine est une réaction régulée et l'étape limitante de la synthèse des catécholamines.

La DOPA décarboxylase est une décarboxylase à phosphate de pyridoxal (vit B6).

La dopamine β-hydroxylase est une mono-oxygénase qui catalyse l'oxydation du carbone β de la chaîne latérale des catécholamines. *Besoin de la vitamine C et activée par le Fumarate*.

nor- = privé de méthyle.

La noradrénaline N-méthyl transférase ou Phenyl-ethanolamine N Methyl Transferase (PNMT) catalyse le transfert du radical méthyle de la S-Adénosyl-Méthionine (coenzyme transporteur de radicaux méthyles) sur la fonction amine primaire de la noradrénaline.

La PNMT n'est exprimée que dans la médullosurrénale, l'adrénaline est donc une hormone spécifiquement médullosurrénalienne => Étape spécifique. *(+ certains neurones SNC et rétine el3eb)*

Régulation :

L'enzyme clé de la régulation est la Tyrosine-3-hydroxylase. Elle subit une inter-conversion entre état actif et inactif.

- Sa phosphorylation augmente son affinité pour son coenzyme ;
- Son activité diminue sous l'influence de la dopamine ou de la noradrénaline (feed-back négatif) ;
- Son activité augmente par les influx nerveux=> phosphorylation dépendante de l'AMPc, Ca^{2+} ou DAG.

Le cortisol stimule la synthèse de l'Adrénaline en facilitant la synthèse de PNMT et en inhibant sa dégradation par l'enzyme COMT.

Les influx nerveux des nerfs splanchniques suite à : une hypoglycémie, un exercice musculaire, une hypothermie, une hypoxie, une hypotension, une douleur ou un stress provoquent des bouffées sécrétoires en augmentant la synthèse de 3 enzymes : tyrosine-3-hydroxylase, dopamine β-hydroxylase et PNMT => 90% adrénaline, 10% noradrénaline – 10 à 15mg/j.

Stockage des catécholamines :

Le stockage des catécholamines est assuré par des vésicules spécifiques contenues dans les neurones et les cellules chromaffines de la médullosurrénale.

Dans la médullosurrénale, 80 % des catécholamines stockées par les granules chromaffines sont de l'adrénaline. À l'inverse, les vésicules synaptiques des neurones noradrénergiques périphériques et centraux stockent principalement la noradrénaline.

La libération dans les deux cas s'effectue par exocytose sous l'effet de l'excitation pré-ganglionnaire.

Circulation :

Les concentrations plasmatiques des CA sont variables et dépendent de l'état physiologique de l'individu. Une partie des CA est liée aux protéines. Une autre partie est libre.

La concentration sanguine de noradrénaline est 5 à 10 fois plus élevée que celle l'adrénaline. La demi-vie plasmatique est très courte de l'ordre de quelques secondes (02 min).

Le système sympathique et la MS sont actifs en continu et donne donc un tonus sympathique. La sécrétion basale de la MS est grandement responsable du tonus sympathique.

Il existe une adrénalinémie physiologique basale de 2-3 mg/j due à l'activité de base de la médullosurrénale.

Effets physiologiques :

Les CA libérées par la médullosurrénale ont pratiquement les mêmes effets que la stimulation du SN sympathique. Elles agissent sur des récepteurs adrénergiques.

Sur la base de critères pharmacologiques, ces récepteurs sont subdivisés en deux types : α et β, eux-mêmes subdivisés en α1, α2, β, β2 et β3. *Les récepteurs dopaminergiques δ (rein, mésentère, cerveau).*

Récepteur	Localisation	Effet
β1	Cœur et T.adipeux	Augmente la force musculaire et le rythme cardiaque + Lipolyse
β2	Rein, muscle lisse, vx sanguins, bronches et autres organes cibles du sympathique	Sécrétion de rénine, glycogénolyse, vasodilatation
α1	Vaisseaux à part pour le cœur	Vasoconstriction et contraction des sphincters
α2	Membrane des terminaisons axonales adrénergiques	Inhibition de la libération de noradrénaline par les terminaisons axoniques.

Principaux effets physiologiques : l'adrénaline est l'hormone de réponse au stress, elle intervient en :

- Activant la glycogénolyse et inhibant la glycogénogenèse ;
- Activant la néoglucogenèse ;
- Activant la lipolyse (activation de la lipase hormono-sensible) et inhibant la lipogenèse.

Elle a aussi un effet sympathomimétique : elle accélère le coeur (effet inotrope positif), ce qui augmente le débit d'O_2 pour la chaîne respiratoire mitochondriale.

Effets sur les métabolismes : l'adrénaline et le système nerveux sympathiques ont des effets métaboliques importants. L'effet globale est de stimuler la dégradation des substrats et leur l'utilisation en périphérie. Ainsi produisent-ils une hyperglycémie, une hyperlactacidémie, une hyperlipidémie et une augmentation de la consommation d'O_2.

Les hormones thyroïdiennes potentialisent l'action des catécholamines au niveau du cœur et vaisseaux et au niveau du tissu adipeux

Effets sur la sécrétion hormonale : les catécholamines régulent la sécrétion d'un certain nombre d'hormones, ils augmentent la sécrétion de rénine, ils augmentent la sécrétion de glucagon et réduisent celle de l'insuline à travers la stimulation des nerfs splanchniques.

Catabolisme des catécholamines :

Il existe deux enzymes principales du catabolisme des catécholamines :

La MAO (mono-amynoxydase) : c'est une flavoprotéine à FAD, située au niveau de la membrane externe des mitochondries et liée à une chaîne respiratoire (cytochrome, peroxydase). Elle désamine les catécholamines et les méthoxyamines en VMA (acide vanilmandélique). Il en existe deux formes :

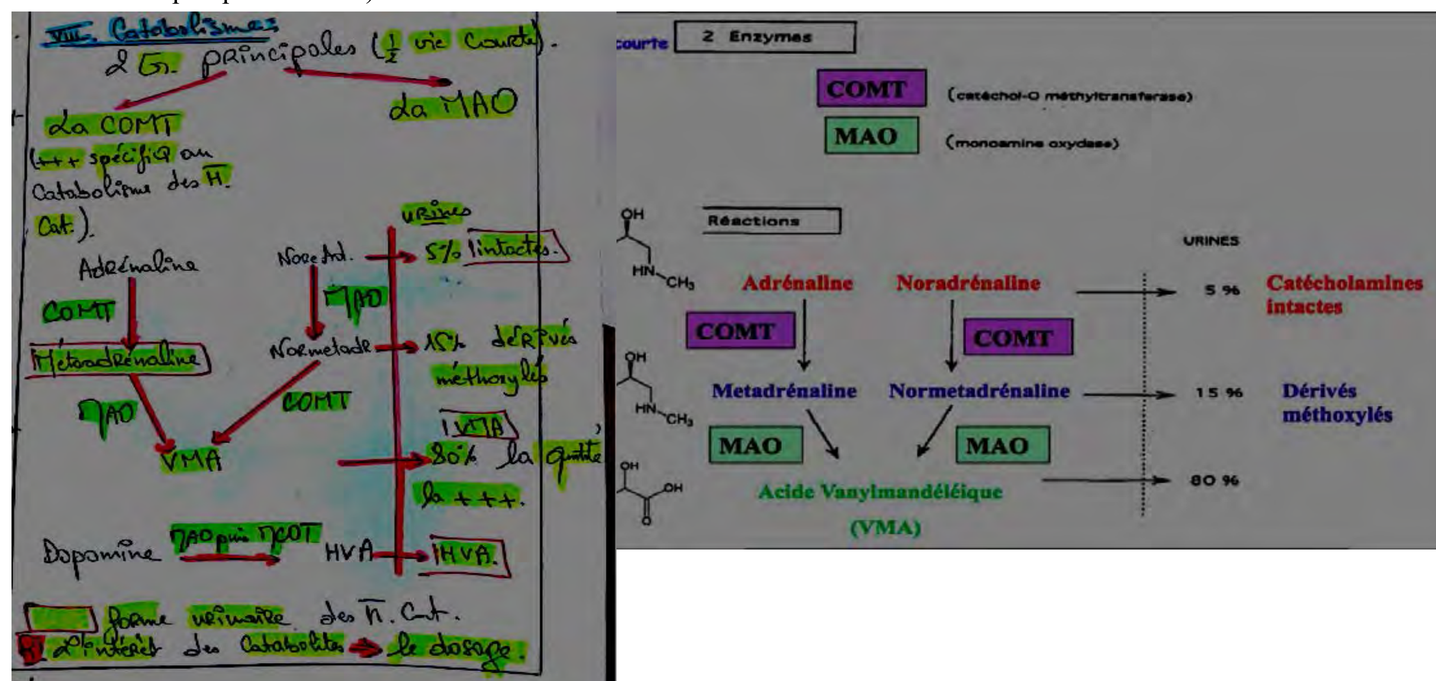
- La MAO-A : digestive, elle oxyde les amines au cours de la digestion, pour éviter leur action pharmacologique ;
- La MAO-B : cérébrale, elle oxyde les amines biologiques de notre métabolisme.

Les inhibiteurs des MAO sont employés comme antidépresseurs.

La COMT (catéchol-O-méthyltransférase) : elle agit avant ou après la MAO pour aboutir aux composés urinaires inactifs. Elle peut aussi agir sur les hormones et les transformer en méthoxyamines (produits méthylés inactifs) : métadrénaline (métanéphrine) (MN) normétadrénaline (normétanéphrine) (NMN). Elle est plus spécifique des catécholamines

Les composés éliminés dans les urines sont les métanéphrines conjuguées à l'acide glucuronique, l'acide vanilmandélique (VMA) et l'acide homovanillique (HVA).

De ce fait, la ces métabolites urinaires sont le reflet intégré de la sécrétion de la médullosurrénale par 24h (acide vanilmandélique quantité +++).



Exploration biochimique du métabolismes des catécholamines :

Les deux indications majeures sont le dépistage et la surveillance des tumeurs neuro-endocriniennes : phéochromocytome et neuroblastome.

Les phéochromocytomes :
Ce sont des tumeurs développées à partir des cellules chromaffines et capables de sécréter les catécholamines. 90% sont bénignes et 10% malignes (phéochromoblastomes).

Environ 25-30% des cas sont Familiaux et/ou l'expression d'une Maladie Génétique => devant tout phéochromocytome, il faut penser à une forme familiale.

Clinique : symptômes dus à l'hypersécrétion des catécholamines : HTA, migraines, sudation excessive, tachycardie/palpitations et anxiété.

Localisation : 90% sont localisés au niveau de la médullosurrénale et 10% ont une localisation extra-surrénalienne (paragangliome).

La tumeur sécrète de manière autonome et discontinue dans l'ordre de fréquence : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.

Un phéochromocytome peut être suspecté à partir d'une élévation supérieure à 4 nmol/l de noradrénaline et 2 nmol/l d'adrénaline.

Un taux élevé d'AD plasmatique associé à un taux normal de NA est en faveur d'un phéochromocytome surrénalien peu étendu, alors qu'une élévation de NA avec AD normale indique plutôt une tumeur extra-surrénalienne.

Diagnostic : Le dosage des catécholamines (NA et A) libres urinaires détecte 80% des phéochromocytomes. Seul le dosage des dérives méthoxylés (NMN et MN) a une fiabilité voisine de 100%. Un résultat normal de métanéphrines permet d'exclure un phéochromocytome.

Les neuroblastomes :

Ce sont des tumeurs embryonnaires qui se développent à partir de cellules issues de la crête neurale donnant normalement naissance aux ganglions sympathiques et à la médullosurrénale. Ce sont des tumeurs malignes de l'enfant, apparaissant entre 3 mois et 5 ans.

Ils peuvent siéger à tous les niveaux de l'organisme et le pronostic est sombre en l'absence de dépistage précoce.

Dans les neuroblastomes, c'est la Dopamine qui augmente souvent massivement. Ceci est du à l'absence de PNMT => production de dopamine et HVA +++.

Dosage : les métabolites les plus importants à doser sont la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline, les métanéphrines, HVA et VMA. Dans l'ordre de priorité : dopamine urinaire ou plasmatique puis VMA et HVA urinaires.

Dans la plupart des cas le dosage de DopamineA, HVA,VMA suffit pour confirmer un neuroblastome, cependant, leur normalité n'écarte pas un neuroblastome car 10% d'entre eux sont non sécrétants.

On dose aussi la NSE (Neuron Specific Enolase) plasmatique : son augmentation est évocatrice mais non spécifique du neuroblastome.

Facteurs de mauvais pronostic : élévation de Ferritine, de NSE et de LDH. Le taux de catécholamines ne constitue pas un facteur pronostic.

Les prélèvements :

Sanguins ou urinaires, il faut arrêter toute médication 2 à 3 jours avant et éviter certains aliments (bananes, café, produits laitiers aromatisés à la vanille). Le sujet doit être à jeun et au repos.

Les urines de 24 sont mises sur acide pour éviter la dégradation des cathécolamines et des catabolites.

Le sang est mis sur EDTA ou héparine + un réducteur.

Stabilité des prélèvements : les catécholamines plasmatiques restent stables entre 3 et 5h après le prélèvement recueilli sur héparine à + 4°C. La congélation à -20°C permet de garder les catécholamines stables dans le plasma ou dans l'urine pendant au moins 3 semaines.

Dosages sanguins

- Catécholamines: Adrénaline, Noradrénaline et Dopamine
- Métanéphrines: Métadrénaline et Normétadrénaline
- Nécessité de méthodes sensibles et spécifiques: HPLC avec détection électrochimique

Dosages urinaires (Les plus utilisés)

- Catécholamines: Adrénaline, Noradrénaline et Dopamine
- Métanéphrines: Métadrénaline et Normétadrénaline
- VMA et HVA

- L'HPLC avec détection électrochimique est la méthode de référence qui permet de doser toutes les molécules

Valeurs usuelles dans le sang chez l'adulte

Catécholamines:

- Adrénaline: < 300 ng/litre
- Noradrénaline: < 800 ng/litre
- Dopamine: < 200 ng/litre

Valeurs usuelles dans l'urine chez l'adulte

- Catécholamines:
  - Adrénaline: < 40 µg/24 heures
  - Noradrénaline: < 80 µg/24 heures
  - Dopamine: 150 à 450 µg/24 heures
- Métanéphrines:
  - Métadrénaline: 100 à 400 µg/24 heures
  - Normétadrénaline: 150 à 450 µg/24 heures
- VMA: 2 à 6 mg/24 heures
- HVA: 2,5 à 8,5 mg/24 heures

Chez l'enfant on étudie surtout le VMA et l'HVA et les résultats sont exprimés par rapport à la créatinine urinaire et en fonction de l'âge